

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ. ВОПРОСЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

МАКАРОВА О.В.¹, АДУХОВА Ш. У.², ЛОЛАЕВА Е. А.³

¹-ФГБУ ДПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ-ЭКСПЕРТОВ МИНИСТЕРСТВА ТРУДА И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,

²ФКУ «ГБ МСЭ ПО РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН» МИНТРУДА РОССИИ,

³-ФКУ «ГБ МСЭ ПО РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ» МИНТРУДА РОССИИ

- Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — гетерогенная группа злокачественных заболеваний, характеризующихся неопластической трансформацией нормальных лимфоидных клеток с первично нодальной (в органах и тканях иммунной системы), или экстранодальной (в других органах, включая печень и желудочно-кишечный тракт) локализацией.
- Субстратом лимфом являются лимфоциты В- и Т-клеточных линий, находящиеся на различных стадиях дифференцировки.

- Неходжкинские лимфомы составляют около 5% всех злокачественных новообразований. Ежегодное увеличение заболеваемости НХЛ - 5-10%, по темпу роста она опережает лимфому Ходжкина.
- Риск возникновения лимфом увеличивается у лиц, подвергшихся ионизирующему облучению, воздействию химических агентов (диоксин), лучевой и химиотерапии; страдающих наследственными заболеваниями, сопровождающимися иммуносупрессией, аутоиммунными заболеваниями. Имеются данные о роли вирусов Эпштейна-Барр, ретровирусов и др.

- **Клиника.** Заболевание длительное время протекает скрыто.
- В начале болезни (**фаза А**) наблюдается изолированная лимфаденопатия, в дальнейшем формируются конгломераты лимфоузлов, увеличивается селезенка, развивается поражение костей (боли, остеопороз), инфильтрация нелимфоидных органов и тканей (кожи, слизистой желудка и кишечника, молочной железы, головного мозга и т.п.) с соответствующей симптоматикой.
- У 33% больных в дебюте развивается **анемия** как результат аутоиммунного гемолиза.

Позадиушные лимфоузлы

Затылочные лимфоузлы

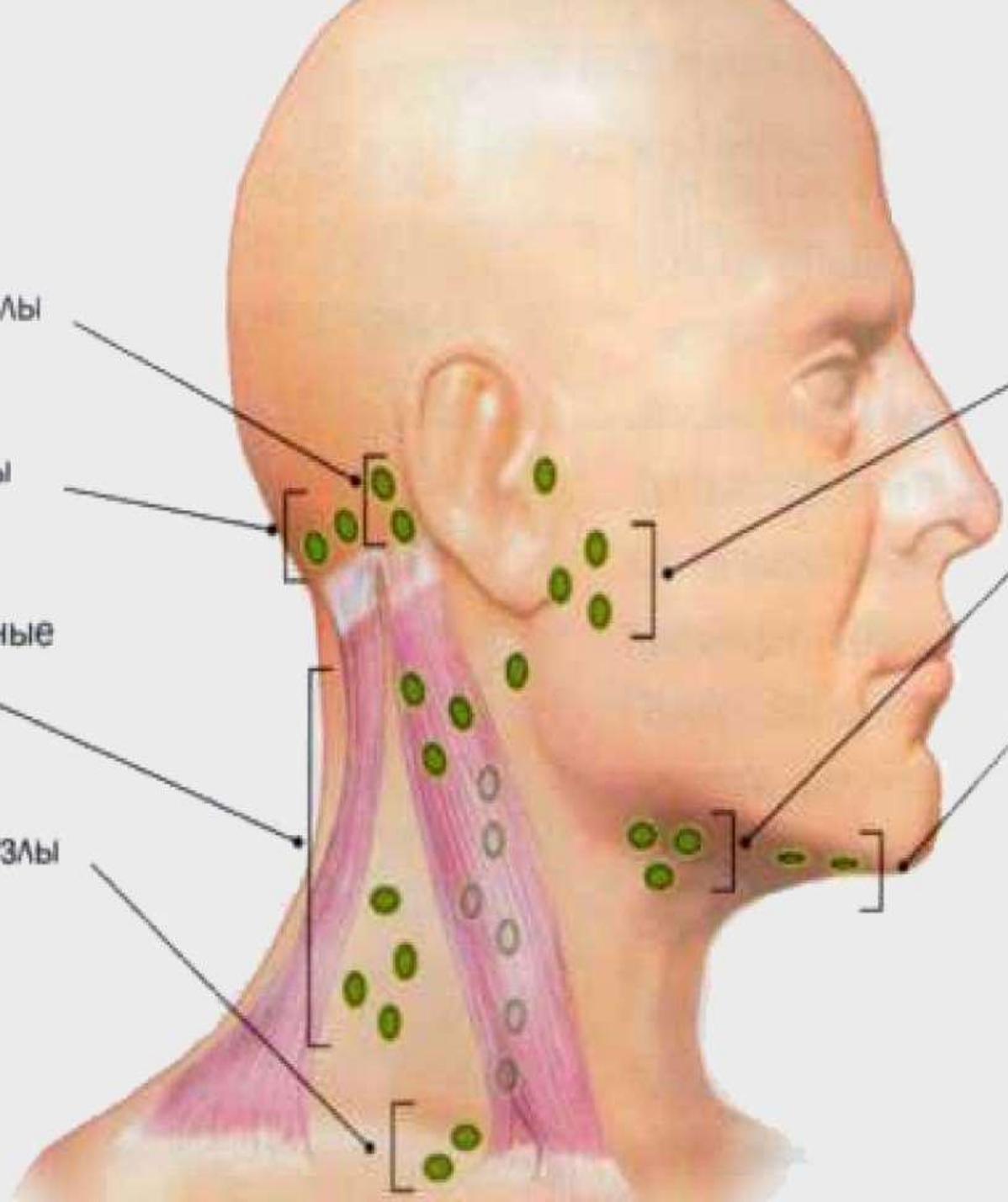
Глубокие и поверхностные шейные лимфоузлы

Надключичные лимфоузлы

Околоушные лимфоузлы

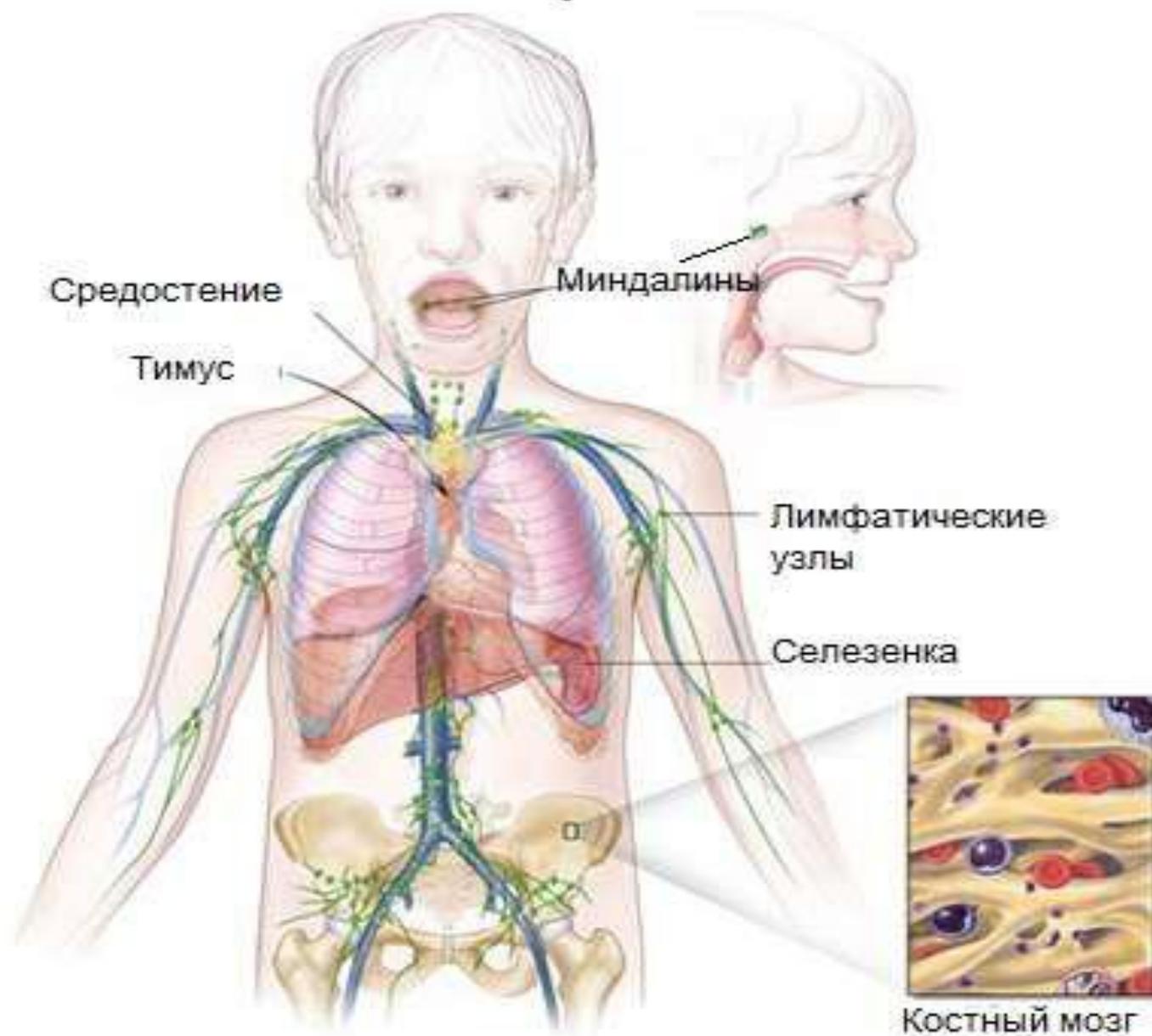
Угловидные лимфоузлы

Подчелюстные лимфоузлы



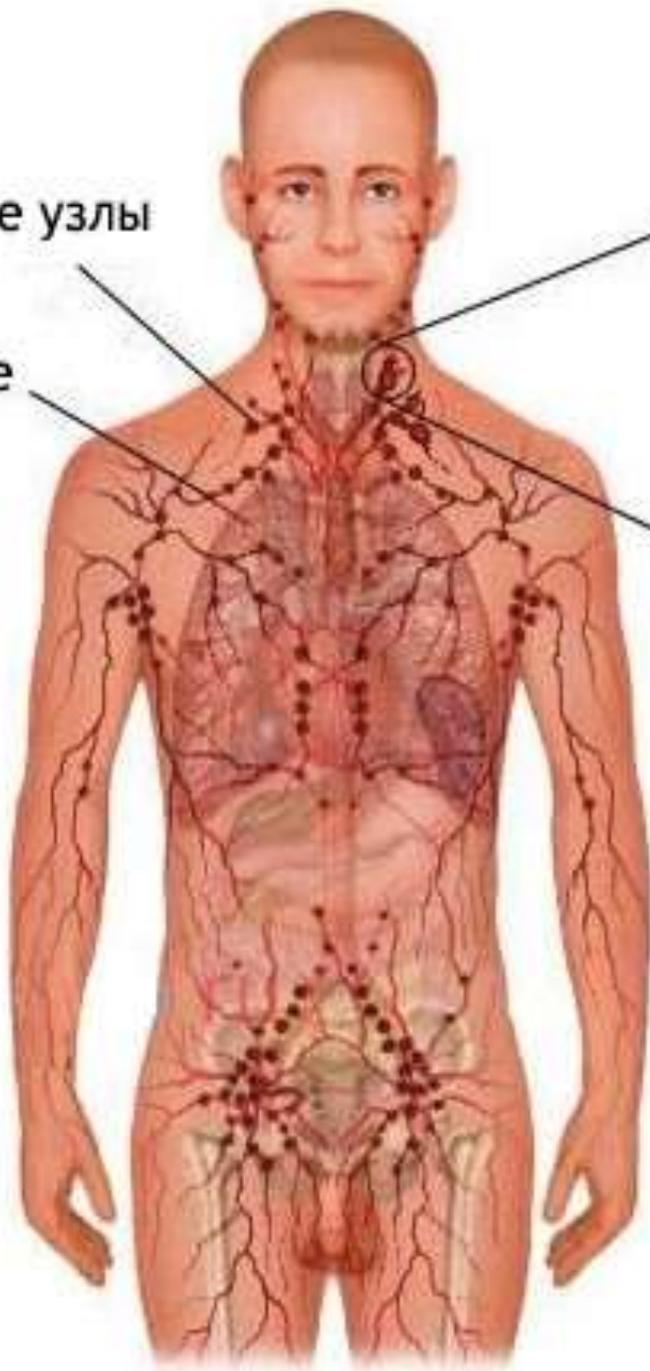


Органы мишени при неходжкинских лимфомах



лимфатические узлы

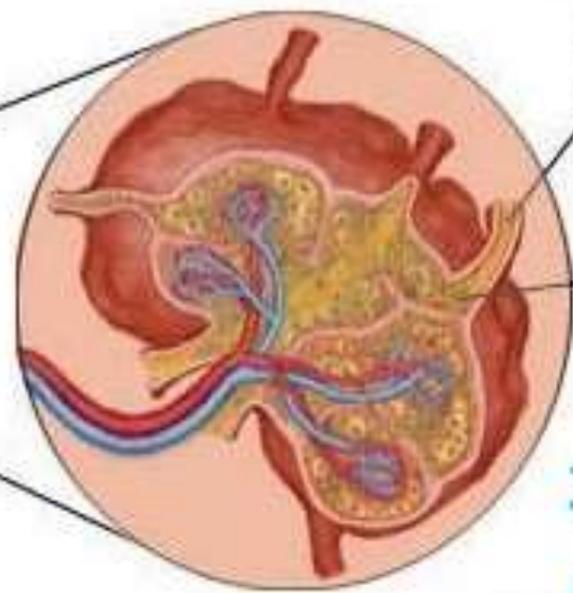
лимфатические
сосуды



лимфома

лимфатические сосуды

клетки,
пораженные лимфомой



здоровый
лимфатический узел

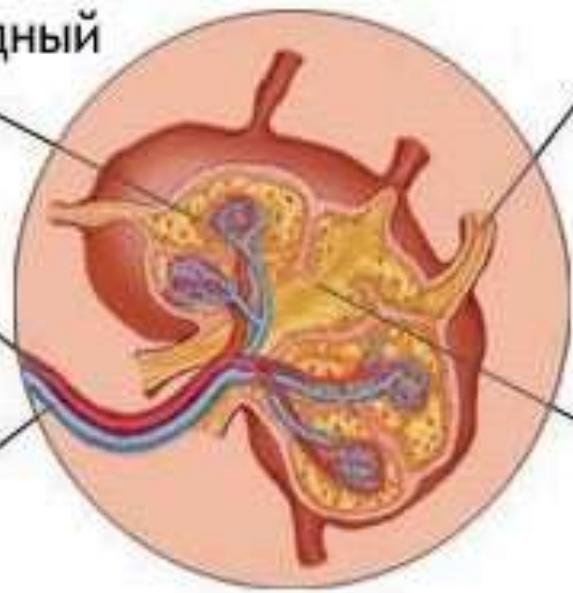
лимфоидный
узелок

лимфатические
сосуды

артерия

вена

синусы и ворота
лимфатического узла



- Следующая фаза - присоединение **системных В-симптомов** отражает нарастающую **интоксикацию**: лихорадка, потливость в вечернее и ночное время, слабость, прогрессирующая потеря массы тела.
- Время наступления **фазы лейкомизации** зависит от морфологии лимфом. Нормальный гемопоэз вытесняется, в периферической крови отмечается **цитопения**.
- Поражение **костного мозга** наблюдается при вялотекущих (лимфома из малых лимфоцитов) и высокоагрессивных (из В-клеток-предшественниц) лимфомах.
- При лимфоцитарных лимфомах низкой степени злокачественности лейкомизация развивается в 30% случаев через 5-7 лет.
- Для лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности лейкомизация менее характерна.

- **Классификация.**

- В настоящее время применяется классификация ВОЗ (2008). В ней представлено 5 разделов, касающихся лимфопролиферативных болезней:
- опухоли из предшественников лимфоидных клеток,
- В-клеточные опухоли из зрелых клеток,
- Т- и НК-клеточные опухоли из зрелых клеток,
- лимфома Ходжкина,
- посттрансплантационные лимфопролиферативные болезни [перечень 50 нозологических форм, обладающих характерными морфологическими, иммунологическими (иммунофенотипическими), генетическими и клиническими признаками].

В зависимости от разрастания опухолевой массы выделяют 4 стадии лимфом у взрослых.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ПО СТАДИЯМ (ANN ARBOR, 1971, С МОДИФИКАЦИЕЙ В COTSWOLD, 1988)

Стадия	Анатомическое описание
I	Поражение одной группы лимфатических узлов или наличие локальных очагов в одном нелимфоидном органе/области
II	Поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
III	Поражение групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы или наличие локальных очагов в одном нелимфоидном органе либо ткани и их регионарных лимфатических узлах с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
IV	Диффузное или диссеминированное (многофокусное) поражение одного или более нелимфоидных органов или областей в сочетании или без вовлечения

- **Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ)** - наиболее распространенный вариант НХЛ (30-40%). Она проявляется быстрорастущей опухолевой массой, расположенной нодально или экстранодально, развитием симптоматики, обусловленной анатомической локализацией опухоли. На момент установления диагноза чаще определяется **диссеминированная стадия** заболевания и только у 15% больных – локализованное поражение I –II стадии. В 1/3 случаев отмечаются В-симптомы.
- Наиболее частой экстранодальной локализацией является желудочно-кишечный тракт, реже кожа, ЦНС, кости, селезенка, половые железы, мягкие ткани, слюнные железы, щитовидная железа и др. органы.

- **Фолликулярная лимфома (ФЛ типа I, II, III)** занимает второе место по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у взрослых.
- Заболевание в течение нескольких месяцев или лет характеризуется прогрессирующим, нередко бессимптомным увеличением лимфатических узлов.
- В-симптомы встречаются нечасто и проявляются на поздних стадиях заболевания; нередко имеется прогрессия в ФЛ III типа.

- **Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ)** - происходят из В-лимфоцитов, которые встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфоузлов, селезенки и лимфатических тканей.
- Выделяют три формы ЛМЗ:
- **нодальную** (менее 2% НХЛ) – развивается лимфаденопатия, чаще связана с диссеминацией от экстранодальной MALT-лимфомы;
- **экстранодальную** (мукозо-ассоциированная) **MALT-лимфому** (7-8% НХЛ) - поражается желудочно-кишечный тракт (желудок до 80%), также орбита, легкие, кожа;
- **селезенки** (менее 1% НХЛ) - спленомегалия, которая может сопровождаться симптомами при массивном увеличении селезенки или в ассоциации с цитопенией.

Поражение органов грудной полости при неходжкинских лимфомах

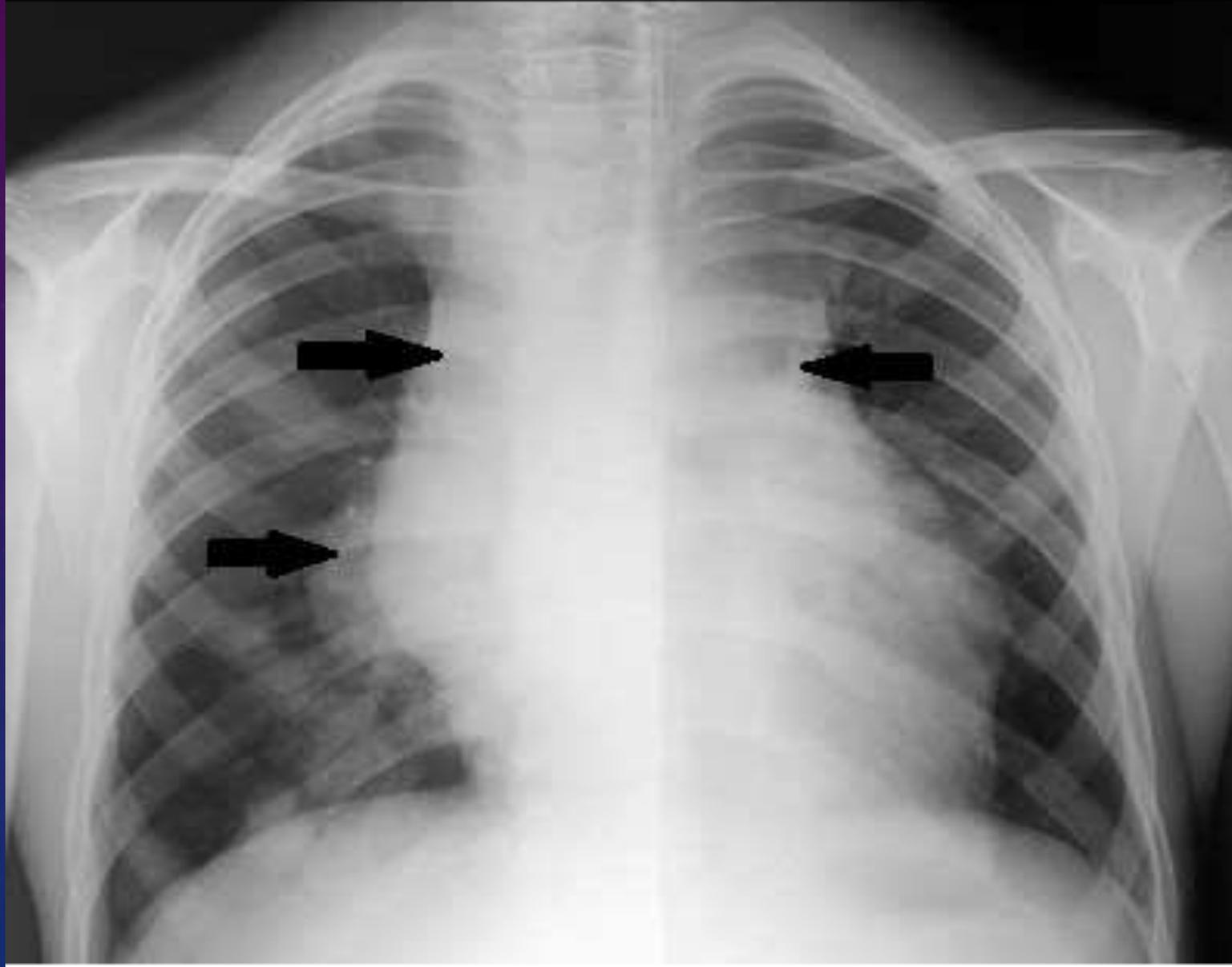




Рис. 1. Больная 29 лет. Диагноз: MALT-лимфома конъюнктивы нижнего свода правого глаза



Рис. 2. Больная 78 лет. Диагноз: MALT-лимфома бульбарной конъюнктивы правого глаза

- **Лимфома из клеток мантии (ЛКМ)** составляет около 6% от числа лимфатических опухолей, относится к группе **агрессивных лимфом**, хотя в отдельных случаях возможно индолентное лечение.
- Болеют преимущественно пожилые мужчины (65-75 лет).
- В большинстве случаев в дебюте обнаруживается генерализованное поражение лимфоузлов, селезенки и экстранодальных областей – костного мозга, слизистых оболочек ЖКТ, миндалин, крови.
- Заболевание характеризуется коротким периодом до начала прогрессирования; первый рецидив обычно резистентен к химиотерапии.

Лимфома миндалины



- **Лимфома Беркитта (ЛБ)** – высокоагрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией. Выделяют три варианта ЛБ:
 - эндемический,
 - спорадический,
 - ВИЧ-ассоциированный.
- **Эндемический вариант ЛБ** характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. Чаще всего поражается лицевой скелет, а также почки, яички, яичники, слюнные, молочные железы и ЦНС.

- **Спорадический вариант ЛБ** – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.
- **Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ** у взрослых встречается редко (2% НХЛ), возникает на фоне иммунодефицитных состояний (у больных первичными иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией; после трансплантации органов). **Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних стадиях развития (до снижения CD4+ клеток).** Проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

- **Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС)** – одна из самых агрессивных экстранодальных лимфом, которая может поражать все структуры ЦНС. Является редким заболеванием и составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС и 4–6% – от всех экстранодальных лимфом. Средний возраст больных – 60–65 лет, чаще всего - на фоне ослабленного иммунитета.
- Фенотипически ПЛЦНС представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому; другие виды лимфом встречаются крайне редко (индолентные В-клеточные лимфомы, лимфобластные лимфомы, Т-клеточные лимфомы и лимфома Ходжкина).

- **Нодальные Т-клеточные лимфомы** представляют редкую группу лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит.
- Они являются **агрессивными** заболеваниями с крайне неблагоприятным прогнозом.
- Чаще всего встречаются лимфома из периферических Т-лимфоцитов (лейкемическая, нодальная, экстранодальная и кожная формы), неутонченная, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип и др.

- **Диагноз НХЛ** устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала.
- Морфологическое исследование проводится с помощью цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов.
- В ряде случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов.

- При постановке диагноза определяется **стадия заболевания**, отсутствие или наличие признаков **интоксикации** (А или В-симптомы), используются **лабораторные** (клинический анализ крови, щелочная фосфатаза, ЛДГ, печеночные пробы, показатели функции почек) и **инструментальные методы** (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной, брюшной полости и малого таза, рентгенография различных отделов позвоночника, костей таза т.п.). При необходимости выполняют **стернальную пункцию**.
- Признаками **биологической активности** процесса в фазе А считаются повышение активности ЛДГ > 500 ЕД/л, содержания церуллоплазмина в сыворотке > 200 ЕД/л, увеличение уровня β_2 –микроглобулина.

- **Лечение** НХЛ основывается на точной верификации варианта опухоли, степени злокачественности, стадии, наличия симптомов интоксикации; используются программы лучевой и ПХТ.
- Лечение лимфом **низкой степени злокачественности** начинают одним из химиопрепаратов (хлорамбуцил, циклофосфан, флюдарабин), применяют схемы CHOP, CVP, FLAMP и т.п.; в I стадии проводят локальную лучевую терапию.
- Лечение лимфом **промежуточной степени злокачественности** включает проведение курсов полихимиотерапии, при необходимости в комбинации с облучением.
- Лимфомы **высокой степени злокачественности** требуют назначения режимов интенсивной полихимиотерапии (CHOP +Vleo).



- **Исходы лечения.**
- Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по стандартизации критериев ответа на лечение НХЛ (Cheson B. Et al., 1999) выделяют следующие критерии эффективности лечения:
 - - полная ремиссия (CR);
 - - полная ремиссия неподтвержденная;
 - - частичная ремиссия;
 - - стабилизация заболевания;
 - - рецидив заболевания;
 - - прогрессирование заболевания.

- **Течение и прогноз.** Лимфомы **низкой степени злокачественности** в 90% случаев диагностируются в III-IV ст., причем в 70% случаев отсутствуют В-симптомы. Средняя выживаемость составляет 7-8 лет. У 50 % больных через 5-6 лет - трансформация в агрессивную форму с поражением костного мозга.
- Лимфомы **промежуточной степени злокачественности** у большинства больных диагностируют в II–IV ст. процесса. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после адекватной терапии отмечена у 40% больных. Рецидивы после достигнутой ремиссии в 80% случаев развиваются в течение первого года.
- Лимфомы **высокой степени злокачественности** по течению напоминают острый лейкоз. Ответ на лечение отмечается у 70% больных.
- В целом, пятилетняя выживаемость при отсутствии лейкоемизации составляет 65-80%, при вариантах с лейкоемизацией – около 40%.

- **Стандартные прогностические критерии неблагоприятного клинического течения НХЛ:**
- - симптомы интоксикации (В-симптомы) - ночные поты, лихорадка, потеря массы тела более 10% от исходного в течение 6 месяцев;
- - возраст старше 60 лет;
- - экстранодальное распространение процесса;
- - III-IV стадия заболевания;
- - повышение активности ЛДГ.

- Вместе с ростом заболеваемости НХЛ увеличивается и количество больных, направляемых **в бюро МСЭ** в группе злокачественных новообразований.
Во многих регионах России в структуре инвалидности злокачественные новообразования выходят на первое место, опережая сердечно-сосудистую патологию.
- Так, по данным ФКУ ГБ МСЭ Ленинградской области в структуре первичной инвалидности злокачественные новообразования занимают второе место после болезней кровообращения (соответственно, 29,4% и 34,6%), по данным ФКУ ГБ МСЭ по Новосибирской области - первое место (37%, ССЗ – 21,3%).

- Освидетельствовано **100 больных НХЛ** в возрасте от 18 до 80 лет, в том числе 18-39 лет- 25%, 40-59 - 34%, 60 лет и старше – 41%;
- женщин было 61, мужчин – 39 человек, не работали 86 и продолжали работать 14 человек в профессиях костюмера, педагога, воспитателя дошкольного учреждения, инженера-механика, водителя, техника, экономиста, библиотекаря и др.
- Анамнез заболевания в 76% случаев составлял 1-3 года.
- **По локализации** НХЛ распределялись следующим образом: периферические лимфоузлы – 34%,
- в лимфатических узлах с вовлечением печени, селезенки, костного мозга – 24%,
- экстранодальная локализация (щитовидная железа, кости, легкие, бронхи, молочная железа, тело матки, яичники, половой член) – 42%

- По морфологии лимфом распределение было следующим:
 - диффузная В-крупноклеточная лимфома - 66%,
 - фолликулярная лимфома – 8%,
 - лимфомы маргинальной зоны – 7%,
 - лимфомы из клеток мантии – 6%,
 - мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома с лейкоемизацией – 2%,
 - плазмоцитарная лимфома – 2%,
 - лимфома Беркитта – 3%,
 - Т-клеточные лимфомы – 6%

- По степени злокачественности:

- 2% лимфом относились к низкой,
- **81%** - промежуточной
- 17% - высокой степени злокачественности.

При направлении в бюро медико-социальной экспертизы

у 3% больных диагностирована I стадия НХЛ,

у 5% - II стадия,

у **27%** - III стадия,

у **47%** - IV стадия.

Симптомы **интоксикации** определялись в

6% случаев при II стадии, 18% - III и **58%** - при IV стадии заболевания.

- Всем больным проводилась полихимиотерапия по принятым протоколам лечения.
- Количество проведенных курсов ПХТ зависело от ответа на терапию и у **85,8% было проведено от 6 до 13 курсов.**
- В процессе лечения была достигнута
 - полная ремиссия у 8%,
 - неполная – у 10% и
- у **82%** проведенное **лечение** на момент освидетельствования оставалось **недостаточно эффективным**, в том числе в результате прогрессирования заболевания у 2% развилась лейкемизация опухолевого процесса.

- В бюро МСЭ **при первичном освидетельствовании**
- в 54% случаев установлена II группа,
- в 46% - I группа инвалидности.
- **При повторном освидетельствовании**
- в 20% случаев установлена III группа,
- в 48% - II группа
- в 32% - I группа инвалидности.

- Учитывая, что риск лимфом увеличивается с возрастом, была проанализирована группа больных НХЛ **пожилого и старческого возраста** (41 чел), мужчин было 21,9%, женщин – 78,1%. Длительность заболевания у всех не превышала 2-х лет; у **90,2%** диагностирована III и IV стадия, в том числе в 58,5% случаев с симптомами интоксикации несмотря на проводимую ПХТ.
- У 19,5% НХЛ локализовалась только в периферических лимфатических узлах, у **80,5%** - в лимфатических узлах с вовлечением печени, селезенки, костного мозга, плевры, костей, органов средостения, стенки тонкой кишки и др.
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома установлена в 35,7% случаев, фолликулярная – в 28,6%, лимфома из клеток мантии – в 14,3%, маргинальной зоны – в 14,3% и Т-клеточная лимфома – в 7,1% случаев.

- У всех больных пожилого и старческого возраста имелась **сопутствующая патология**: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, ХСН II стадии (преимущественно IIА), полинейропатия, выраженная астения, цереброваскулярная болезнь с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.
- При первичном освидетельствовании II группа установлена 56,1%, I – 43,9% больных.
- При повторном освидетельствовании установлена II группа 36,6% и I группа – 63,4% больных.

- **Заключение:**

- В бюро МСЭ чаще направляются больные НХЛ высокой и промежуточной степени злокачественности с распространенной локализацией процесса,
- преимущественно в III и IV стадии заболевания с симптомами интоксикации несмотря на многократные курсы ПХТ, что определяет установление II и I группы инвалидности при первичном освидетельствовании.
- При повторном освидетельствовании возможна частичная реабилитация больных молодого и среднего возраста при успешном проведении ПХТ и отсутствии осложнений.
- Среди пациентов пожилого и старческого возраста в подавляющем большинстве патологический процесс имеет прогрессирующий характер, распространяется в различные органы на фоне имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, что затрудняет реабилитацию и приводит к утяжелению группы инвалидности при переосвидетельствовании.



Нехорошие лимфомы

Что это такое?
Какие анализы делают?
Как лечить?

Какие процедуры?
Почему так долго?

Насколько все плохо?

Как справиться с болезнью и жить дальше?
Как рассказать об этом семье?

Какие процедуры делать?

Какие анализы делать?

Какие анализы делать?
Эффективна ли химиотерапия?

Она может заболеть?
Самые эффективные препараты?

Какие анализы делать?



